

Studien über den Hofmannschen Abbau quartärer Ammoniumverbindungen.

Von
M. Pailer und L. Bilek.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 17. Juli 1947. Vorgelegt in der Sitzung am 9. Okt. 1947.)

Der eine von uns beiden konnte vor einiger Zeit gemeinsam mit *E. Späth*¹ einen *Hofmannschen* Abbau des Emetins, dem vorläufig noch die sehr unvollständige Formel I zukommt, beschreiben. Dabei verlief die erste Abbaustufe normal, und es traten nach der Spaltung der quartären Base zwei Doppelbindungen auf, die katalytisch hydriert wurden. Bei der folgenden Darstellung des Jodmethylats durch Kochen der Base mit CH_3J in Methanol wurde nun die sehr interessante Beobachtung gemacht, daß ein Stickstoff in Form von $(\text{CH}_3)_3\text{N} \cdot \text{HJ}$ unter Ausbildung einer Doppelbindung abgespalten wurde. Diese Erscheinung stellt einen Sonderfall eines *Hofmannschen* Abbaues dar, der bisher unseres Wissens nicht beschrieben wurde. Ähnliche Spaltungsreaktionen wurden bei einigen quartären Ammoniumsalzen² bei Anwendung von höheren Temperaturen beobachtet. Bei asymmetrischen quartären Ammoniumsalzen (z. B. Methyl-allyl-phenyl-benzyl-ammoniumhalogeniden) stellte *E. Wedekind*³ beim Kochen der wäßrigen Lösung eine Abspaltung des kohlenstoffreichsten Restes (Benzyl) gebunden an das Halogen fest; gleichzeitig trat tertiäres Amin in Erscheinung. Die Leichtigkeit der Abspaltung nimmt vom Chlorid zum Jodid ab.

Wir haben nun die am Emetin beobachtete Reaktion an zwei bekannten Tetrahydroisochinolinderivaten, die synthetisch leicht darstellbar waren, untersucht, um festzustellen, ob die Stickstoffabspaltung unter derartig milden Bedingungen nur einer besonderen Konstitution des

¹ *E. Späth* † und *M. Pailer*, Mh. Chem. **78**, 348 (1948).

² *Houben*, Bd. IV, S. 651—653, 448—450 (1941).

³ Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 767 (1902); **32**, 3563 (1899).

Emetins zuzuschreiben ist, oder ob sie für Isochinolinderivate allgemeineren Charakter besitzt. Wir verwendeten 1,1'-Hexamethylen-bis-[6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin] (III), eine Verbindung, welche ähnlich wie das Emetin zwei Tetrahydroisochinolinringe enthält und 1-n-Pentadecyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (VII), also eine Verbindung mit nur einem Tetrahydroisochinolinring. Beide Basen ließen sich nach den Angaben von *G. Hahn* und *H. F. Gudjons*⁴ darstellen.

A. Aus III wurde in methanolischer Lösung durch Zusatz von CH_3J und der für zwei N-Atome berechneten Menge CH_3ONa das Jodmethylat IV vom Schmp. 221° dargestellt; dieses wurde in wäßrig-methanolischer Lösung mit Ag_2O in der üblichen Weise behandelt und die so erhaltene quartäre Base durch Erhitzen auf 100° gespalten. Die Dimethinbase ließ sich gut mit Pd als Katalysator hydrieren, wobei etwas mehr als die für zwei Doppelbindungen berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen wurde. Bei zwölfstündigem Erhitzen dieser hydrierten Base V mit CH_3J und Methanol im Einschlußrohr auf 95 bis 100° trat fast vollkommene Abspaltung der beiden N-Atome ein, und es wurde schließlich die N-freie Verbindung der Zusammensetzung $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_4$ (VI) vom Schmp. 82° gewonnen. Die beiden durch die Stickstoffabspaltung entstandenen Doppelbindungen ließen sich durch Mikrohydrierung eindeutig nachweisen.

Der Stickstoff war, wie bei der eingangs erwähnten Untersuchung des Emetins, in Form des Trimethylamin-jodhydrats abgespalten worden. Durch die Darstellung des bei 216° schmelzenden Pikrats, der durch NaOH in Freiheit gesetzten und durch Wasserdampf übergetriebenen Base, konnte dies bewiesen werden.

Bei einem unter vollkommen gleichen Bedingungen durchgeführten Versuch, die beiden N-Atome durch bloßes Erhitzen mit Methanol ohne Zusatz von CH_3J abzuspalten, wurde die unveränderte Base V zurückgewonnen, so daß erwiesen scheint, daß erst nach der Bildung des Jodmethylats die Spaltung erfolgt.

B. Von VII wurde in vollkommen gleicher Weise, wie unter A beschrieben, die Verbindung VIII dargestellt und diese ohne weitere, besondere Reinigung zum Abbau verwendet. Es wurde die Methinbase dargestellt, die Doppelbindung mit Pd als Katalysator hydriert und die gesättigte Base IX mit CH_3J in methanolischer Lösung, wie vorher bereits beschrieben, behandelt. Auch hier trat vollkommene Abspaltung des Stickstoffs ein. Das gebildete Trimethylamin-jodhydrat wurde isoliert und durch den Schmelzpunkt und die Analyse charakterisiert; weiters wurde diese Verbindung in Wasser gelöst, durch Ag_2O die Base in Freiheit gesetzt und als Pikrat gefällt. Die stickstofffreie Verbindung X, welche eine Doppelbindung enthält, hatte aus Methanol umgelöst den Schmp. $46,5^\circ$.

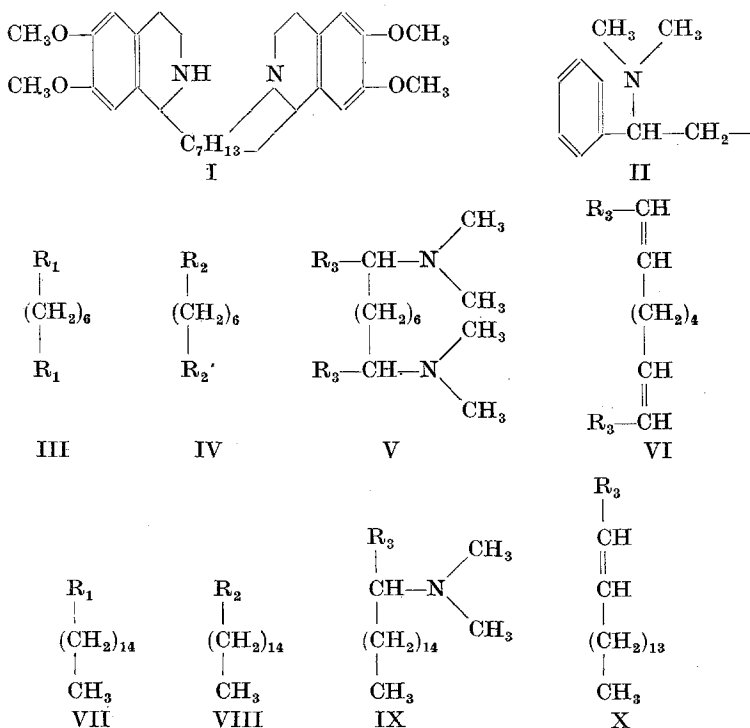
⁴ Ber. dtsh. chem. Ges. **71**, 2183 (1938); Chem. Zbl. **1939 I**, 122; Ber. dtsh. chem. Ges. **71**, 2434 (1938); Chem. Zbl. **1939 I**, 1367.

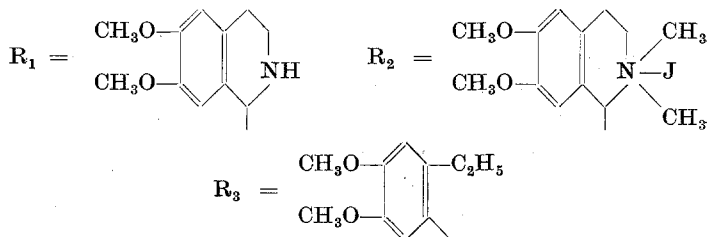
Auch in diesem Falle wurde die Base IX mit Methanol ohne Zusatz von CH_3J im Einschlußrohr unter den gleichen Versuchsbedingungen behandelt, aber auch hier wie unter A die unveränderte Base IX zurückgewonnen; die so erhaltene Substanz zeigte bei der Mikrohydrierung, wie zu erwarten war, keine Wasserstoffaufnahme.

Diese Abspaltung des Stickstoffs beim Hofmannschen Abbau von Verbindungen der allgemeinen Formel II, schon bei der Darstellung des Jodmethylats und nicht erst beim Erhitzen der quartären Base, ist wahrscheinlich mit der besonders leichten Ausbildung der Doppelbindung in Nachbarschaft zum Benzolkern zu erklären. Weiters ist die Benzylgruppe nach der Allylgruppe aus gemischten quartären Ammoniumverbindungen am leichtesten abspaltbar, eine Erscheinung, der zur Erklärung der von uns beobachteten Stickstoffabspaltung möglicherweise ebenfalls Bedeutung zukommt.

Da die Reaktion allgemeineren Charakter besitzt, erscheint sie, wie aus der Arbeit von *E. Späth* und *M. Pailer*¹ bereits zu ersehen ist, für die Konstitutionsermittlung von stickstoffhaltigen, ähnlich gebauten Verbindungen, aber möglicherweise auch für präparative Zwecke, von Bedeutung.

Formelübersicht.





Experimenteller Teil.

A. Abbau des 1,1'-Hexamethylen-bis-[6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin].

Darstellung des 1,1'-Hexamethylen-bis-[N,N-dimethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinium-jodids] (IV): 1,45 g Tetrahydrobase III wurden in 25 ccm Methanol gelöst und mit 2,25 g CH_3J (150% Überschuß) versetzt, wobei ganz geringe Erwärmung auftrat. Nach dreistündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde 10 Minuten auf dem Wasserbad unter Rückfluß erwärmt und weitere 3 Stunden stehen gelassen. Nach Verdampfen des überschüssigen CH_3J und eines Teiles Methanols kristallisierte das N-Methyl-isochinolinium-jodid $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{N}_2\text{J}_2$ in kurzen, gelben Nadeln aus. Eine kleine Probe dieser Verbindung wurde aus Methanol umgelöst und zeigte Schmp. 273° (Vak.) unter Zersetzung.



Der Kristallbrei wurde mit 25 ccm Methanol und hierauf mit 3 ccm einer Lösung von 5 g Na in 100 ccm abs. Methanol versetzt. Dabei ging der größte Teil der Fällung in Lösung. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad wurde wieder erkalten gelassen und die klare Lösung mit 2,25 g CH_3J versetzt. Nach ungefähr 1 Stunde begann die Abscheidung von Kristallen, welche nach etwa 3 Stunden beendet war. Nun wurde noch 10 Minuten auf dem Wasserbad unter Rückfluß erwärmt und noch einige Zeit bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Vertreiben des überschüssigen CH_3J und eines geringen Teiles Methanols trat bei 0° eine fast quantitative Abscheidung des N,N-Dimethyl-isochinolinium-jodids IV von der Zusammensetzung $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{N}_2\text{J}_2$ ein. Die Verbindung wurde aus viel Methanol umgelöst und hatte den Schmp. 221° (Vak.). Die Ausbeute betrug 2,10 g.



Abbau zur Dimethinbase: 1,90 g des Jodmethylats IV wurden in 50 ccm Wasser und 50 ccm Methanol suspendiert, mit Ag_2O , dargestellt aus 2,0 g AgNO_3 , versetzt und 3 Stunden auf der Schüttelmaschine geschüttelt. Die Silberverbindungen wurden abgesaugt und die klar filtrierte Lösung bei 10 Torr zur Trockne gebracht. Der Abdampfrückstand

wurde noch $\frac{1}{2}$ Stunde im Wasserstrahlvakuum auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser und Äther behandelt, der Äther abgetrennt und die wäßrige Schicht neuerlich eingedampft. Diese Operation wurde fünfmal wiederholt. Schließlich wurden die vereinigten Ätherauszüge dreimal mit je 50 ccm 10%iger HCl ausgeschüttelt, die salzsaure Lösung mit 10%iger NaOH alkalisch gemacht und die ausgeschiedene Dimethinbase in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen mit NaCl wurde der Äther abgedampft; dabei hinterblieben 1,20 g eines dicken, gelblichen Öls.

Hydrierung der Dimethinbase zu Verbindung V: 1,20 g der zweifach ungesättigten Dimethinbase wurden mit 0,168 g Pd als Katalysator in 60 ccm 50%iger Essigsäure hydriert. In 5 Stunden waren 107,5 ccm Wasserstoff (0° , 760 Torr), etwas mehr als die für zwei Doppelbindungen berechnete Menge (102,7 ccm Wasserstoff), aufgenommen. Der Katalysator wurde abfiltriert, die hydrierte Base mit 10%iger NaOH ausgefällt und in Äther aufgenommen. Der Äther wurde nach dem Trocknen mit NaCl abgedampft, wobei 1,20 g eines Öls (Verbindung V) zurückblieben. Nach einwöchigem Stehen erstarrte die Base zu weißen Kristalldrusen. Diese wurden mehrmals aus Äther-Petroläther umgelöst und durch Destillation bei 0,3 Torr und 205 bis 210° (Luftbadtemperatur) gereinigt. Die Verbindung zeigte dann zwischen 65 und 75° eine deutliche Veränderung, schmolz aber erst bei 94° vollkommen klar.

$C_{32}H_{52}O_4N_2$ Ber. C 72,68, H 9,91, N 5,30. Gef. C 72,51, H 10,02, N 5,52.

Stickstoffabspaltung mit CH_3J in Methanol: 0,60 g der hydrierten Base V wurden in 10 ccm Methanol gelöst und im Einschlußrohr unter Zusatz von 1,5 g CH_3J 12 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt. Das erkaltete Rohr wurde vorsichtig geöffnet, die Lösung mit Methanol in einen Kolben gespült und das überschüssige CH_3J sowie die Hauptmenge des Methanols im Wasserstrahlvakuum vertrieben. Durch gutes Ausschütteln mit Äther wurden die ätherlöslichen Verbindungen vom gebildeten Trimethylamin-jodhydrat abgetrennt.

Die Ätherauszüge wurden zur Abtrennung von eventuell noch vorhandenen basischen Bestandteilen dreimal mit 10%iger HCl ausgeschüttelt, dann mit $Na_2S_2O_3$ -Lösung und anschließend mit Wasser gewaschen, mit NaCl getrocknet und der Äther abgedampft. Der Abdampfrückstand (0,4 g der Verbindung VI) wurde durch Destillation bei 0,1 Torr und 210 bis 230° (Luftbadtemperatur) und Umlösen aus Methanol gereinigt. Weiße Blättchen vom Schmp. 82° .

$C_{28}H_{38}O_4$ Ber. C 76,67, H 8,73. Gef. C 76,75, H 8,73.

Mikrohydrierung: 3,9 mg Subst., 2,3 mg Pd, 5 ccm Eisessig.

Für zwei Doppelbindungen: Ber. 399 cmm H_2 (0° , 760 Torr).

Gef. 398 cmm H_2 (0° , 760 Torr).

Der in Äther unlösliche Anteil wurde in Wasser aufgenommen, die Lösung mit verd. NaOH versetzt und das Trimethylamin durch Wasserdampf in eine vorgelegte konz. wäßrige Pikrinsäurelösung übergetrieben. Durch mehrmaliges fraktioniertes Umlösen aus Wasser wurde das Trimethylamin-pikrat in feinen, lichtgelben Nadeln erhalt. n. Schmp. 216°. Mischschmelzpunkt mit auf anderem Wege dargestelltem Trimethylamin-pikrat 216°.

Stickstoffabspaltungsversuch durch Kochen mit Methanol ohne CH₃J: 0,33 g Substanz V wurden in 20 ccm Methanol gelöst und im Einschlußrohr, analog dem Hauptversuch, ohne Zusatz von CH₃J im siedenden Wasserbad erhitzt. Die Aufarbeitung ergab 0,30 g basische, unveränderte Ausgangssubstanz V.



B. Abbau des 1-n-Pentadecyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolins.

Darstellung des 1-n-Pentadecyl-N,N-dimethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinium-jodids: 2,7 g Tetrahydrobase VII wurden in 25 ccm Methanol gelöst und mit 2,4 g CH₃J versetzt. Nach dreistündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde 1/2 Stunde auf dem Wasserbad unter Rückfluß erwärmt und hierauf wieder 3 Stunden stehen gelassen.

Nun wurde mit 3,1 ccm einer Lösung von 5 g Na in 100 ccm Methanol versetzt, 10 Minuten unter Rückfluß erwärmt und erkalten gelassen.

Nach neuerlicher Zugabe von 2,4 g CH₃J wurde wieder 3 Stunden bei Raumtemperatur belassen und schließlich 1/2 Stunde unter Rückfluß erwärmt. Nach einigem Stehen wurde das überschüssige CH₃J und der Hauptteil des Methanols im Vakuum vertrieben und der Rückstand mit Wasser versetzt. Die wäßrige Schicht wurde abgetrennt und der bleibende Rückstand mehrmals mit Wasser gewaschen.

Abbau zur Methinbase: Das N,N-Dimethyl-isochinolinium-jodid VIII wurde in 50 ccm Methanol und 50 ccm Wasser aufgenommen, mit Ag₂O, dargestellt aus 2,28 g AgNO₃, versetzt und 3 Stunden auf der Schüttelmaschine geschüttelt. Die von den Silberverbindungen klar filtrierte Lösung wurde im Vakuum von 10 Torr im siedenden Wasserbad eingedampft und noch 1/2 Stunde erhitzt. Nach dem Behandeln mit Wasser und Äther wurde die wäßrige Schicht wieder eingedampft. Dies wurde fünfmal wiederholt und die vereinigten Ätherauszüge aufgearbeitet; sie ergaben 2,02 g eines leicht braun gefärbten Öls.

Hydrierung der Methinbase zu Verbindung IX: 1,84 g der aufgespaltenen Methinbase wurden mit 0,222 g Pd als Katalysator in 80 ccm 50%iger Essigsäure hydriert. Ber. Verbrauch für eine Doppelbindung: 95,69 ccm Wasserstoff (0°, 760 Torr). Gef. Verbrauch: 100 ccm Wasserstoff (0°, 760 Torr).

Der Katalysator wurde abfiltriert, die hydrierte Base IX mit verd. Lauge ausgefällt und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit NaCl wurde der Äther abgedampft, wobei 1,85 g eines braun gefärbten Öls (Verbindung IX) hinterblieben. Zur Reinigung wurde bei 0,3 Torr und 185 bis 200° (Luftbadtemperatur) destilliert, wobei die Base als ganz schwach gelb gefärbtes Öl überging.

$C_{28}H_{51}O_2N$ Ber. C 77,54, H 11,85, N 3,23. Gef. C 77,60, H 11,70, N 3,28.

Abspaltung des Stickstoffs mit CH_3J in Methanol: 1,75 g der hydrierten Substanz IX wurden in 20 ccm Methanol gelöst und mit 2,32 g CH_3J in derselben Weise wie unter A im Einschlußrohr behandelt und aufgearbeitet. Der Ätherauszug hinterließ beim Verdampfen 1,30 g eines bald erstarrenden Öls. Dieses wurde durch Destillation bei 0,4 Torr und 150 bis 175° (Luftbadtemperatur) und durch Umlösen aus Methanol gereinigt. Weiße Nadeln vom Schmp. 46,5° (Verbindung X).

$C_{26}H_{44}O_2$ Ber. C 80,36, H 11,41. Gef. C 80,43, H 11,44.

Mikrohydrierung: 8,2 mg Subst., 1,7 mg Pd, 5 ccm Eisessig.

Für eine Doppelbindung: Ber. 473,7 cmm H_2 (0°, 760 Torr).

Gef. 478,0 cmm H_2 (0°, 760 Torr).

Der nach der Ätherbehandlung verbleibende Kristallbrei wurde aus Wasser umgelöst. Die hierbei erhaltenen Nadeln hatten den für das Trimethylamin-jodhydrat charakteristischen Schmp. von 263 bis 265° (Zersetzung).

$C_3H_{10}NJ$ Ber. J 67,86. Gef. J 67,80.

Die wäßrige Lösung dieser Verbindung wurde mit Ag_2O geschüttelt und aus der von den Silberverbindungen klar filtrierten Lösung die Base als Pikrat gefällt. Nach mehrmaligem fraktioniertem Umlösen aus Wasser lagen Schmp. und Mischschmp. bei 216°.

$C_9H_{12}O_7N_4$ Ber. C 37,50, H 4,20. Gef. C 37,40, H 4,20.

Stickstoffabspaltungsversuch durch Kochen mit Methanol ohne CH_3J : 0,12 g der Substanz IX wurden in 10 ccm Methanol gelöst und im Einschlußrohr, analog dem Versuch mit CH_3J , im Wasserbad erhitzt. Die nach der Aufarbeitung erhaltene Substanz wurde zum Beweis, daß sie unverändert war, mikrohydriert, wobei, wie zu erwarten war, kein Wasserstoff aufgenommen wurde.